

学校编码: 10384

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学号: 20520071150981

UDC \_\_\_\_\_

厦门大学

硕 士 学 位 论 文

一瓶法还原烷基化、sarian A 与谷氨酰亚胺类  
生物碱的不对称合成研究

The studies of one-pot alkylation induction, the asymmetric  
Synthesis of Sarain A and glutarimide alkaloids

滕 波

指导教师姓名: 黄培强教授

郑剑峰副教授

专业名称: 有机化学

论文提交日期: 2011 年 1 月

论文答辩日期: 2011 年 1 月

学位授予日期: 2011 年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2011 年 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（        ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于        年        月        日解密，解密后适用上述授权。

（        ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年        月        日

# 目 录

摘 要.....	I
Abstract.....	III
缩略语简表.....	VI
第一章 引 言.....	1
第二章 手性辅基诱导的氮杂缩醛的一瓶法还原烷基化反应.....	5
第一节 前言.....	5
第二节 文献回顾及思路的提出.....	8
第三节 结果与讨论.....	23
第四节 小结.....	32
第五节 实验部分.....	32
参考文献.....	45
第三章 Sarain A 的合成研究.....	47
第一节 前言.....	47
第二节 文献回顾.....	49
第三节 合成计划.....	63
第四节 结果与讨论.....	64
第五节 本章小结.....	79
第六节 实验部分.....	79
参考文献.....	92
第四章 谷氨酰亚胺类生物碱的不对称合成.....	95
第一节 前言.....	95
第二节 文献回顾.....	97
第三节 结果与讨论.....	102
第四节 本章小结.....	116
第五节 实验部分.....	116

参考文献.....	130
第五章 结论及论文发表情况.....	133
致谢.....	136

厦门大学博士论文摘要库

## Contents

<b>Abstract (in Chinese)</b> .....	<b>I</b>
<b>Abstract (in English)</b> .....	<b>III</b>
<b>Abbreviation</b> .....	<b>VI</b>
<b>Chapter 1 Preface</b> .....	<b>1</b>
<b>Chapter 2 Develop a one-pot method for <i>N,O</i>-acetals's reductive alkylation induction by chiral auxiliary</b> .....	<b>5</b>
2.1 Background of the Research .....	5
2.2 Review of the Reported Methods .....	8
2.3 Results and Discussion .....	23
2.4 Conclusions of This Chapter .....	32
2.5 Experimental Section of this Chapter .....	32
References .....	45
<b>Chapter 3 The route to total synthesis sarain A</b> .....	<b>47</b>
3.1 Background of the Research .....	47
3.2 Review of the Reported Methods .....	49
3.3 Strategy of the Research .....	63
3.4 Results and Discussion .....	64
3.5 Conclusions of This Chapter .....	79
3.6 Experimental Section of this Chapter .....	79
References .....	92
<b>Chapter 4 Enantioselective synthesis of glutarimide alkaloids</b> .....	<b>95</b>
4.1 Background of the Research .....	95
4.2 Review of the Reported Methods .....	97
4.3 Results and Discussion .....	102
4.4 Conclusions of This Chapter .....	116
4.5 Experimental Section of this Chapter .....	116
References .....	130

<b>Chapter 5 Conclusions and Publications .....</b>	<b>133</b>
<b>Acknowledgements .....</b>	<b>136</b>

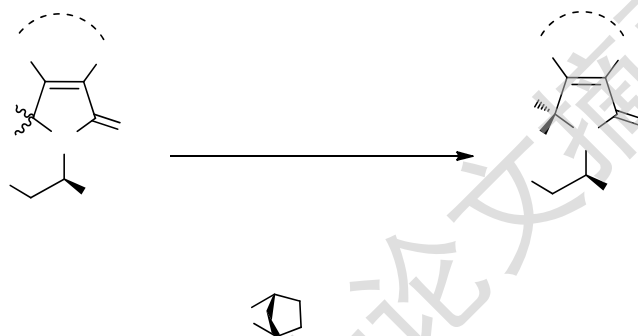
厦门大学博硕士论文摘要库

## 摘要

本论文工作主要分成三个部分：

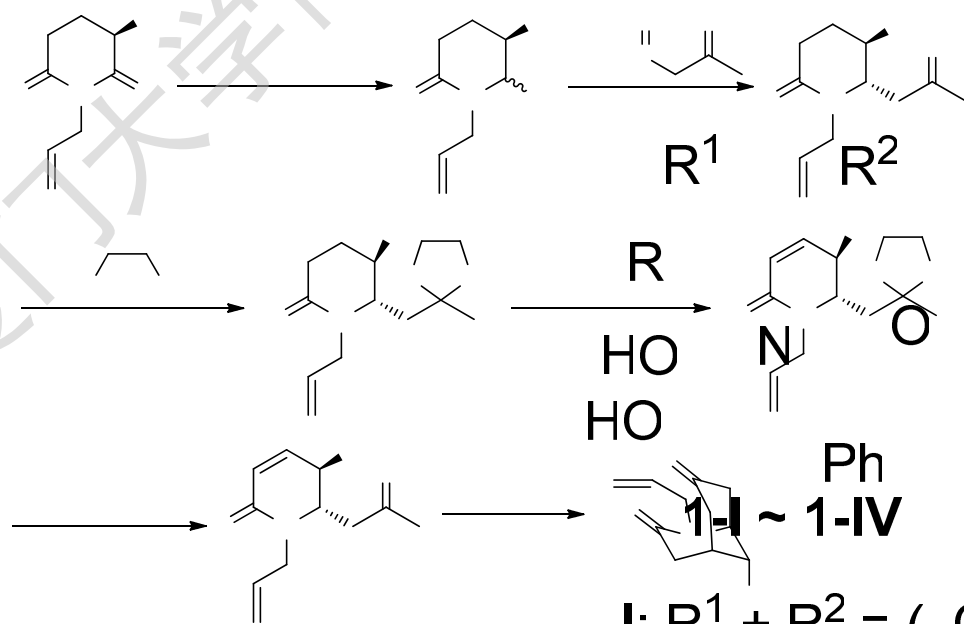
### 1. 手性辅基诱导的氮杂半缩醛“一瓶法”还原烷基化方法的开发

我们发展了一种高产率，高选择性的一瓶法还原烷基化方法。这种方法在  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  与  $\text{TiCl}_4$  为催化剂条件下，原位生成双环（三环）内酰胺，随后还原，将氮杂缩醛底物 **1** 转化为相应的酰胺化合物 **2**。



### 2. sarain A 的合成研究：

从原料 **3.127** 开始合成了双环体系 **3.134**。路线的关键步骤为 **3.133** 发生的分子内 Michael 加成反应。



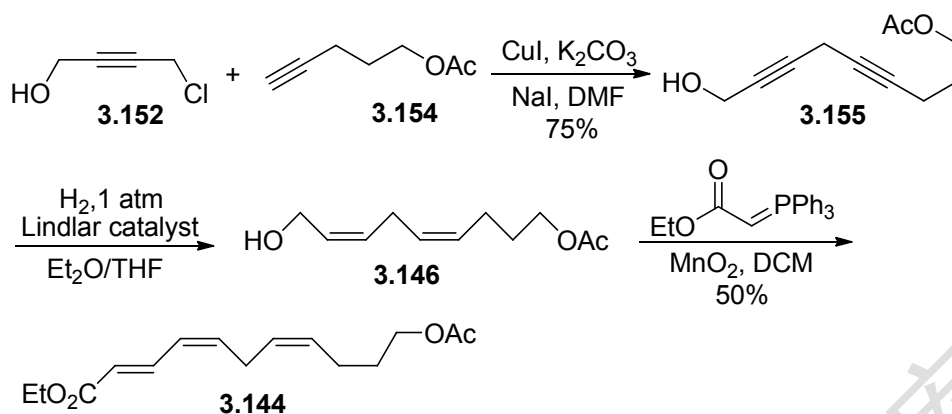
1)  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$   
2)  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$   
-78 °C-

I:  $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (-\text{CH}=\text{CH})_4$ ; II:  $\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_4$ , IV:  $\text{R}^1 + \text{R}^2 =$

从原料 **3.152** 与 **3.154** 出发，合成了片段 **3.144**。路线的关键步骤为 Lindlar 还原。

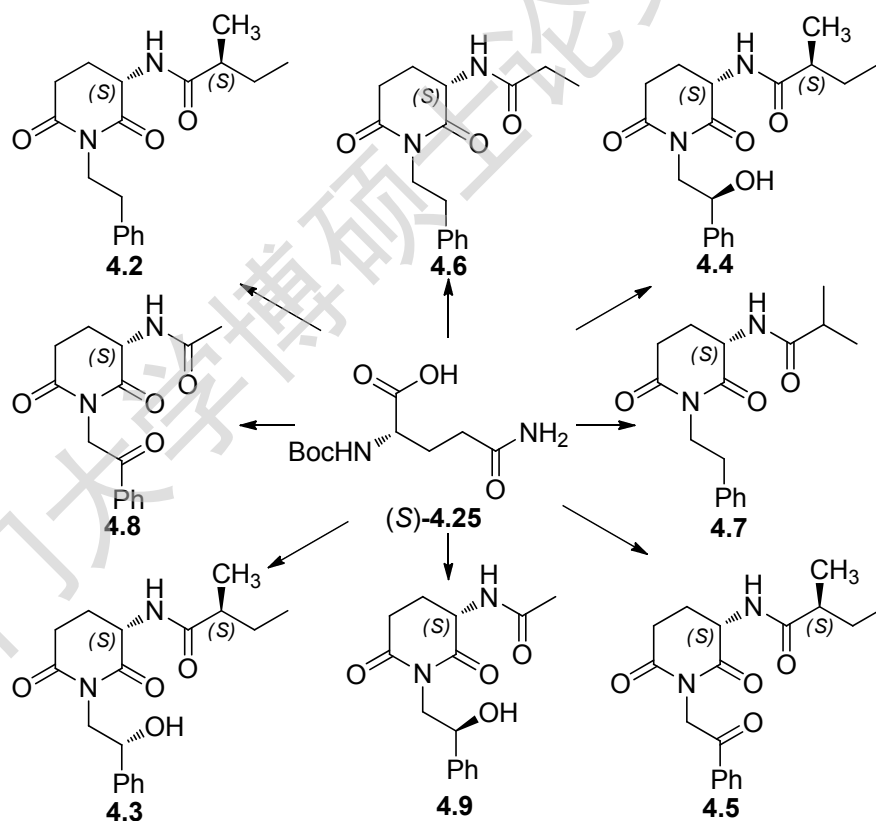
$\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, n\text{-C}_5\text{H}_{11}, n\text{-C}_6\text{H}_{13}$





### 3. 谷氨酰亚胺类生物碱的不对称合成

从谷氨酰胺原料出发合成了 cordiarimides A (4.8), cordiarimides B (4.9), crotonimide A (4.6), crotonimide B (4.7)与 julocrotine (4.2)。对 julocrotone (4.5), julocrotol (4.3)与 isojulocrotol (4.4)也进行了合成,但是谱图数据与文献报道不相符合。

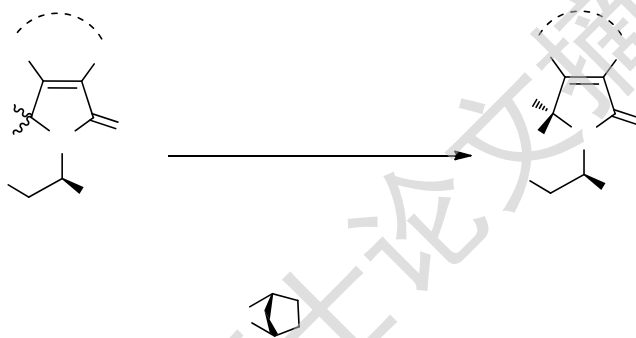


关键词：手性辅助基，一锅法，还原烷基化，sarains A，分子内 Micheal 加成，Lindlar 还原，不对称合成，谷氨酰亚胺类化合物

# Abstract

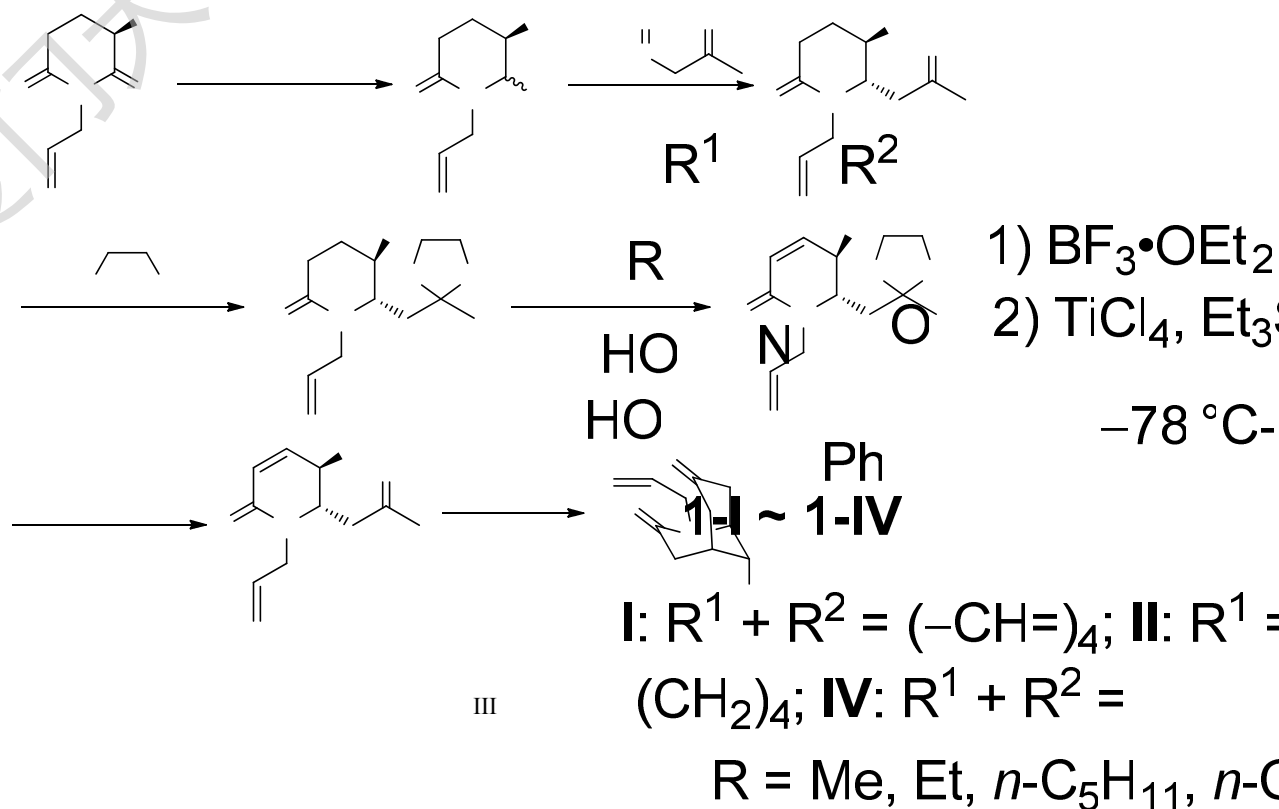
**1. Develop a one-pot method for *N,O*-acetals's reductive alkylation induction by chiral auxiliary**

We described in this note a “two in one” method for a high-yielding and highly diastereoselective one-pot transformation of cyclic *N,O*-acetals **1** into the corresponding lactams **2**. By taking advantage of the complementary properties of  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  and  $\text{TiCl}_4$ , the bi- or tri-cyclic lactams can be formed in situ and reductively cleaved after serving as the chiral templates.

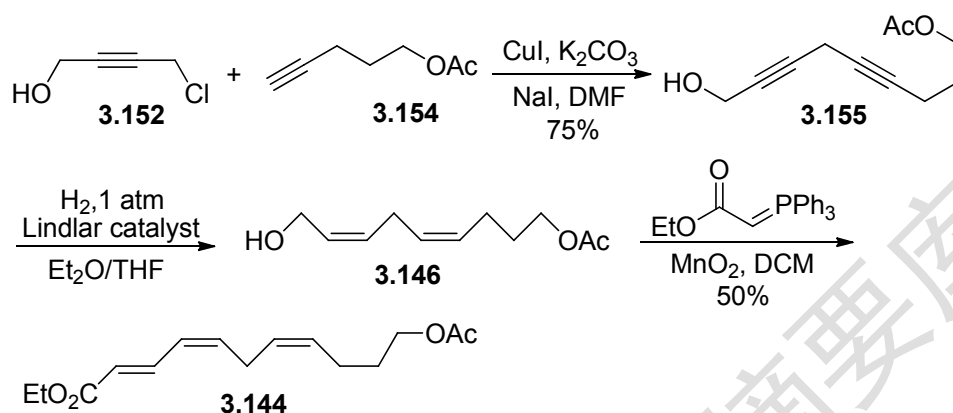


## 2. The route to total synthesis sarain A.

Starting from the building block **3.127**, the bicyclic system **3.134** was synthesized. The key procedur is the base-promoted intramolecular Michael addition of compound **3.133**.

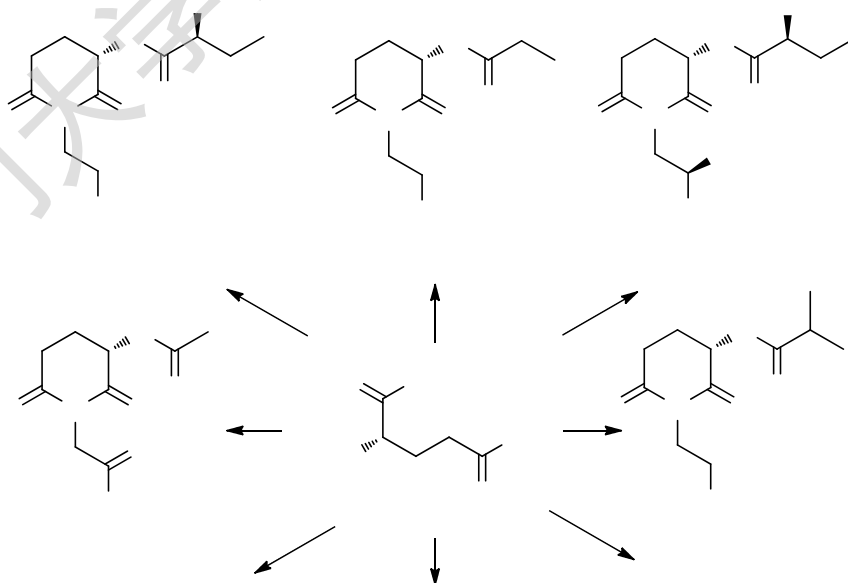


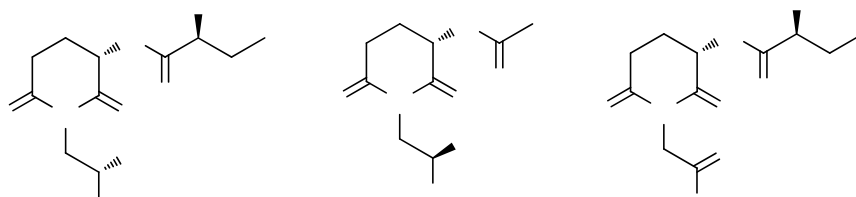
Starting from the **3.152** and **3.154**, the **3.144** was synthesized. The key procedure is Lindlar catalyst reduction.



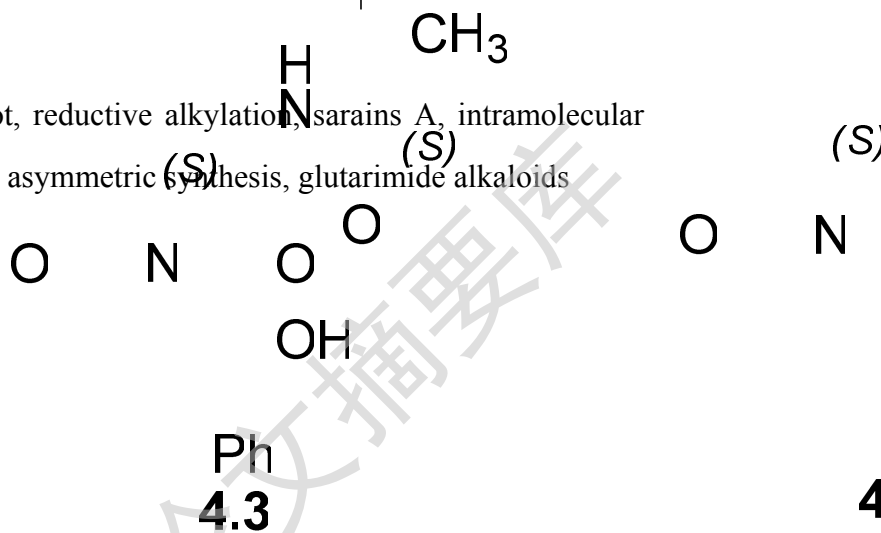
### 3. Enantioselective synthesis of glutarimide alkaloids

Five glutarimide alkaloids cordiarimides A (**4.8**), cordiarimides B (**4.9**), crotonimide A (**4.6**), crotonimide B (**4.7**), and julocrotine (**4.2**) have been synthesized starting from Boc-L-glutamine (**4.25**). The proposed structures for julocrotone (**4.5**), julocrotol (**4.3**), and isojulocrotol (**4.4**) have also been synthesized. The mis-reading of the  $^1\text{H}$  NMR data of the natural products **3~5** prohibits a redesign or confirmation of their structures.





**Keywords:** chiral auxiliary, one-pot, reductive alkylation, sarains A, intramolecular Michael reaction, Lindlar reduction, asymmetric synthesis, glutarimide alkaloids



## 缩略语简表

Ac	acetyl / 乙酰基
Allyl	propylene / 烯丙基
Ar	aryl / 芳基
Bn	benzyl / 苄基
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl / 叔丁氧羰基
Bz	Benzoyl / 苯甲酰基
Cbz	benzyloxycarbonyl / 苄氧羰基
Cy	cyclopentadienyl / cyclopentadienyl
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chloroperoxybenzoic acid / 间氯过氧化苯甲酸
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene / 1,8-二氮杂环[5,4,0]十一烯-7
<i>o</i> -DCB	<i>o</i> -dichlorobenzene / 邻二氯苯
DEAD	diethyl azodicarboxylate / 偶氮二甲酸二乙酯
DHP	3,4-Dihydro-2H-pyran / 3,4-二氢吡喃
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride / 二异丁基氢化铝
DMAP	4- <i>N</i> , <i>N</i> -dimethylaminopyridine / 4- <i>N</i> , <i>N</i> -二甲氨基吡啶
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide / <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	dimethylsulfoxide / 二甲基亚砷
DPPA	diphenylphosphoryl azide / 二苯基磷酰基叠氮
HMDS	Hexamethyldisilazane / 六甲基二硅胺
HMPA	hexmethylphosphoric triamide / 六甲基磷酰胺
IBX	<i>o</i> -iodoxybenzoic acid / 邻碘酰基苯甲酸
Imid	imidazole / 咪唑

LDA	lithium isopropylamide / 二异丙基氨基锂
LHMDS	bis(trimethylsilyl)amine lithium / 六甲基二硅基氨基锂
MsCl	Mesyl chloride / 甲磺酰氯
naph.	naphthalene / 萘
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine- <i>N</i> -oxide / <i>N</i> -甲基吗啉- <i>N</i> -氧化物
Ph	phenyl / 苯基
PTSA ( <i>p</i> -TsOH)	<i>p</i> -toluenesulfonic acid / 对甲苯磺酸
Py (pyr)	pyridine / 吡啶
RCM	ring-closing metathesis / 闭环复分解反应
TBAF	tetrabutylammonium fluoride / 四丁基氟化铵
TBS (TBDMS)	<i>t</i> -butyldimethylsilyl / 叔丁基二甲基硅基
TEA	triethylamine / 三乙胺
TFA	trifluoroacetic acid / 三氟乙酸
THF	tetrahydrofuran / 四氢呋喃
THP	3,4-Dihydro-2H-pyran / 四氢吡喃
TIPS	Triisopropylsilyl / 三异丙基硅基
TIPSOTf	Triisopropylsilyl triflate / 三异丙基硅基三氟甲磺酸酯
TMS	trimethylsilyl / 三甲基硅基
TMSOTf	Trimethylsilyl triflate / 三氟甲磺酸三甲基硅酯
TPAP	TetrabutylammoniumPerruthenate / $\text{Pr}_4\text{NRuO}_4$ / 过钌酸四丁基铵
Ts	Tosyl / 对甲苯磺酰基
TsCl	<i>p</i> -toluene sulfonyl chloride / 对甲苯磺酰氯

厦门大学博硕士论文摘要库

## 第一章 引言

生物碱是一类重要的天然有机化合物，应用生物碱的历史几乎与人类文明史一样悠久。公元前 16 世纪中叶流传下来的埃贝斯-纸莎草手稿（Ebers-Papyrus）中就记载了含生物碱的常用药物，如罂粟，天仙子，曼陀罗等。其中吗啡的应用历史又可以追述到史前，人们利用罂粟来治疗疼痛，失眠和抑郁症。但是直到十九世纪，Derosne 首次分离出那可定（narcotine），Sertüner 从鸦片中分离出吗啡碱（morphine），并报告具有碱性的特征，才开始了真正意义上的生物碱化学研究。

生物碱的定义至今没有一个令人满意的答案，尽管有许多学者做出了努力，但其定义总是伴随着生物碱的不断深入研究而改变。

在生物碱化学中，氮原子大多数时候处于分子结构的核心地位，这也是生物碱天然产物的最大特征。在自然界中，生物碱存在的形式主要分为 6 类：游离碱形式，生物碱盐形式，酰胺形式，氮氧化物形式，其他亚胺，烯胺形式。

伴随着生物碱的分离，人们对生物碱合成的探索一直也没停过。关于生物碱合成比较著名的故事莫过于奎宁的合成。

奎宁，一种苦味花状结晶左旋生物碱，得自金鸡纳树皮。它是二元碱，形成两类盐，由甲氧基喹啉和奎宁环衍生。医药上使用盐的形式，主要用作抗疟药。1944 年，哈佛大学 27 岁的 Woodward 与 Doering 对外宣布，他们完成了奎宁的首次全合成<sup>[2]</sup>。由于当时正处在战争时期，盟军对抗疟疾药需求巨大，但天然提取并不能满足需求，所以 Woodward 等人的工作在社会上引发了巨大的反响，纽约时报也对这个伟大的科学进展做了报道。Woodward 与 Doering 在奎宁的全合成中先合成出被后人称为奎毒素的化合物，再利用德国科学家 Rabe 与 Kindler 在 1918 年报道的方法<sup>[3]</sup>将奎毒素转化为奎宁。

但关于奎宁的全合成并未就此终止，1970 年 Uskokovic 等报道<sup>[4]</sup>对奎宁的全合成，这一次 Milan R. Uskokovic 等在整个合成中最终得到的是一对差相异构体，其中一个化合物为奎宁。

直到 2000 年，另一位有机合成大师 Gilbert Stork 在给 C&EN（化学与工程



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库